

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b>  <b>A61K 9/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 94/06419</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 31. März 1994 (31.03.94)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP93/02168 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 16. August 1993 (16.08.93)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 30 589.6 12. September 1992 (12.09.92) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engenser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). AN-HÄUSER, Dieter [DE/DE]; Rengsdorfer Strasse 4, D-56581 Melsbach (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> PROCESS FOR PRODUCING A FLAT ACTIVE SUBSTANCE ADMINISTRATION FORM  <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FLÄCHIGEN DOSIERUNGSFORM FÜR WIRKSTOFFE  <b>(57) Abstract</b> <p>A printing process for producing a flat administration form containing a dosage proportion of medicaments or a flat device for dispensing doses of volatile substances such as perfumes into ambient air uses easily volatile or thermally unstable dosing media in the liquid or semi-solid state as ingredients of the administration form or device. A fluid preparation of the ingredients is doctored in a dosed amount into at least a volumetrically defined recess of a flat printing plate. The substrate to be loaded with the ingredients or dosing media is a web shaped material guided under tension step by step over the recess of the printing plate and pressed into the filled recess by means of a mechanical printing device. The substrate thus absorbs a dosed amount of the ingredient from the printing plate.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Ein Verfahren zur Herstellung einer flächigen Darreichungsform mit einem dosierbaren Anteil an Arzneistoffen oder einer flächigen Vorrichtung zur dosierbaren Abgabe von flüchtigen Stoffen wie Duftstoffen an die Umgebungsluft unter Verwendung leicht flüchtiger oder thermolabiler Dosiermedien in flüssigem oder halbfestem Zustand als Inhaltsstoffe der Darreichungsform oder der Vorrichtung mittels drucktechnischer Verfahren, wobei eine fließfähige Zubereitung der Inhaltsstoffe in wenigstens eine volumetrisch definierte Vertiefung einer flachen Klischeeplatte in dosierter Menge hineingerakelt wird, ist dadurch gekennzeichnet, daß ein mit den Inhaltsstoffen bzw. Dosiermedien zu befrachtendes Substrat als bahnförmiges Material unter Bahnspannung schrittweise über die Vertiefung der Klischeeplatte geführt und mittels einer mechanischen Druckvorrichtung in die befüllte Vertiefung gedrückt wird, wobei das Substrat den Inhaltsstoff aus der Klischeeplatte in dosierter Menge aufnimmt.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CC	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FLÄCHIGEN DOSIERUNGSFORM FÜR WIRKSTOFFE

- a. flächigen Arzneiformen, insbesondere zur Herstellung von transdermalen oder dermalen therapeutischen Systemen

und

- b. zur Herstellung von flächigen Vorrichtungen, die flüchtige Substanzen an die Umgebungsluft abgeben.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren entsprechend dem Oberbegriff von Anspruch 1. Dieses Verfahren soll es bei der Herstellung von im wesentlichen flächigen Arzneiformen oder Vorrichtungen gestatten, flüssige Wirkstoffe, flüssige Wirkstoffzubereitungen, und/oder flüssige Wirk-/Hilfsstoffgemische mengenmäßig genau sowie in der Fläche gleichmäßig zu den übrigen Bestandteilen der Arzneiform bzw. der Vorrichtung zu dosieren.

Solche flächigen Arzneiformen können zum Beispiel transdermale therapeutische Systeme, transmucosale Systeme, dermale, d.h. nur topisch wirkende Systeme, aber auch oral zu verabreichende Arzneiformen wie z.B. Sublingualtabletten oder Sublingualoblaten sein.

Besonders wertvoll allerdings ist das Verfahren bei der Herstellung von transdermalen oder dermalen Systemen vom Matrixtyp bzw. Membransystemen mit einem nicht flüssigen Reservoir.

Da dem Fachmann die Funktion von solchen transdermalen oder dermalen therapeutischen Systemen und die zu ihrer Her-

st llung notwendigen Materialien hinreichend bekannt sind, sei hier nur kurz erwähnt, daß der oder die Wirkstoffe in den meistens selbstklebenden Systemen zumindest zum Teil gelöst vorliegen, und bei Applikation des Systems auf die Haut aus dem System in die Haut diffundieren und ihre Wirkung lokal oder systemisch entfalten.

Die Erfindung wird im Vergleich zum Stand der Technik nachstehend anhand von begleitenden Zeichnungen erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 eine bekannte Darreichungsform mit Rückschicht, selbstklebender Matrix und entfernbare Schutzfolie;
- Fig. 2 eine Darreichungsform, umfassend Rückschicht, eine erste und zweite Matrixschicht mit dazwischen eingelagerter Substratschicht und eine entfernbare Schutzfolie, im Zustand der Laminierung;
- Fig. 3 im Schnittbild die fertig laminierten Schichten der Darreichungsform nach Fig. 2;
- Fig 4a eine Folge von Arbeitsschritten eines bekannten bis 4f Druckvorganges in rein schematischer Darstellung;
- Fig 5a eine Folge von Arbeitsschritten des Druckvorganges nach der Erfindung; und 5b
- Fig. 6 eine schematische Darstellung einer kontinuierlichen Herstellung von Darreichungsformen bzw. Vorrichtungen in Form eines Stammbaumes.

Der einfachste Fall liegt bei bekannten einschichtigen Matrixsystemen vor, die entsprechend Figur 1 aus einer undurchlässigen Rückschicht 3, einer selbstklebenden Matrix-

schicht 2 und einer entfernbaren Schutzschicht 1 bestehen können.

Die Matrixschichten (und dies gilt auch für Reservoirschichten der oben angesprochenen Membransysteme) werden üblicherweise in solcher Art und Weise hergestellt, daß Komponenten der Matrix sowie Wirkstoffe in einem Lösemittel gelöst auf eine geeignete Folie (entfernbar Schutzschicht 1) beschichtet und die Lösemittel in einem Trockenprozeß entfernt werden. Dieses Herstellverfahren kann zu enormen Schwierigkeiten führen, wenn Inhaltsstoffe benötigt werden, die entweder mit den Lösemitteln inkompatibel oder sehr temperaturempfindlich sind, bzw. einen bei Trocknungstemperatur zu hohen Dampfdruck aufweisen.

Beispiele für thermolabile Wirkstoffe sind z.B. Vitamin D<sub>3</sub>-Derivate, Beispiele für Wirkstoffe mit zu hoher Flüchtigkeit sind z.B. die Wirkstoffe Nicotin oder Nitroglycerin. Eine andere wichtige Gruppe von für dermale oder transdermale therapeutische Systeme eingesetzten Substanzen sind die sogenannten Penetrationsverstärker. Aufgabe dieser Penetrationsverstärker ist es, den Durchtritt der Wirkstoffe durch die Haut zu erleichtern.

Beispiele für Penetrationsverstärker mit hoher Flüchtigkeit sind z.B. Terpene (Eucalyptol, Campher etc.), Ester (Ethylacetat, Ethylpropionat etc.), Alkohole (Ethanol, Propanol, Propandiol etc.) oder Ketone (Methyl-hexylketon, Methyl-octylketon etc.).

Inkompatibilitäten zwischen Lösemitteln und Inhaltsstoffen sind immer dann zu erwarten, wenn eine chemische Reaktion zwischen ihnen möglich ist. So werden z.B. für viele Klebstoffe Alkohole eingesetzt, die dann mit Wirkstoffen, die über eine freie Carboxylgruppe oder eine Estergruppe verfügen, im Sinne einer Veresterung bzw. einer Umesterung reagieren können.

ERSATZBLATT

Um diesen Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen, wurden Verfahren entwickelt, bei denen eine flüssige Zubereitung der Problemsubstanzen bei Raumtemperatur auf ein flächiges Substrat aufgebracht wird und dieses Substrat dann zwischen vorgefertigte Schichten der späteren Arzneiform gebracht wird. Die flüssige Zubereitung mit allen ihren diffusiblen Inhaltsstoffen migriert nun innerhalb von Stunden oder Tagen zur Gänze in diese Schichten. Ein solches Substrat kann z.B. aus einer Papierfolie, einem Vlies, einem Textil oder anderem saugfähigem Material bestehen. Der einfachste Fall liegt vor, wenn ein mit flüssiger Zubereitung imprägniertes Material (5) entsprechend Figur 2 zwischen ein Laminat aus einer undurchlässigen Rückschicht (3) und einer selbstklebenden Verankerungsschicht (6) und einem zweiten Laminat aus einer entfernbaren Schutzfolie (1) und einer weiteren selbstklebenden Hautkontaktschicht (4) gebracht wird.

Alternativ kann das zu imprägnierende Substrat auch vor dem Aufbringen der flüssigen Zubereitung zuerst auf eine der selbstklebenden Schichten 4 oder 6 laminiert werden.

Da die fertigen Systeme (Figur 3) aus einem großflächigen Gesamtlaminat ausgestanzt werden, ist es bei der Verwendung von sehr teuren Wirk- oder Hilfsstoffen bzw. bei Wirkstoffen, die wie z.B. Narcotica ein hohes Mißbrauchspotential haben, von Vorteil, wenn die flüssige Zubereitung in Form von den späteren Systemen entsprechenden Mustern aufgebracht wird und so der entstehende Stanzabfall frei von diesen Stoffen ist.

Ein Herstellverfahren für solche Systeme ist in der US 4,915,950 beschrieben. Hier werden ganz allgemein beliebige Dosierverfahren unter dem Überbegriff Druckverfahren zusammengefaßt. Speziell erwähnt werden dabei Tiefdruck, Extrusionsbeschichtung, Siebdruck, Spraysen und Streichen.

**ERSATZBLATT**



In keinem der angeführten Beispiele wird jedoch genau beschrieben, welches spezielle Druckverfahren zu seiner Herstellung benutzt wurde.

Es kann deshalb auch nicht beurteilt werden, inwieweit das oder die zu ihrer Herstellung angewandten Verfahren den an Arzneimitteln zu stellenden Anforderungen hinsichtlich Genauigkeit der Dosierung gerecht werden.

Ein weiteres Beispiel für ein System, bei dem auf einem Trägermaterial wirkstoffhaltige Zonen und wirkstofffreie Abfall-Zonen aufgebracht und anschließend durch einen Stanzvorgang getrennt werden, ist in der DE 35 31 795 A1 beschrieben.

Dabei soll eine genaue Dosiermöglichkeit der Wirkstoffe mittels exakt gravierter bzw. geätzter Druckwalzen oder Druckplatten erreicht werden, wobei die Auftrennung in wirkstofffreie und wirkstoffhaltige Zonen mittels nicht näher beschriebener drucktechnischer Verfahren - genannt werden Siebdruck-, Flexodruck-, Tiefdruck- oder berührungslose Druckverfahren wie Ink-Jetting bzw. Aufspritzen durch Düsen etc. - erfolgt. Es fehlen jedoch Angaben darüber, wie bei den bekannten Druckverfahren die Einhaltung vorgegebener exakter Dosiermengen von Wirkstoffen mit definierten Flächenkonzentrationen erreicht werden soll. Dies ist offenbar auch nicht wichtig, weil es sich um Mottenschutzpapier handelt, welches einen Insektizid-Duftstoff an die Umgebungsluft über längere Zeiträume abgibt, und im Gegensatz zu einer Darreichungsform mit Hautkontakt keine exakte Flächenkonzentration aufweisen muß.

In der OS 37 27 232 wird ein spezielles Druckverfahren, ein sogenanntes Tamponprintverfahren, zur Wirkstoffdosierung bei der Herstellung von transdermalen oder dermalen Systemen beschrieben.

Tampondruckverfahren in ihrer modernen Form sind seit 1968 bekannt und, ein Tampondruckwerk ist beispielsweise in der

DE-OS 19 39 437 beschrieben. Diese Drucktechnik ist speziell zum Bedrucken von unebenen Oberflächen geeignet, da sich ein verformbares, das Druckmedium übertragendes Tampon den zu bedruckenden Substraten anpaßt.

Das zu druckende Bildelement ist bei diesem Verfahren in eine Metallplatte eingeätzt. Das Druckmedium - im folgenden Text jeweils Dosiermedium genannt - wird in diese geätzte Vertiefung überführt (Figur 4a), mittels eines Rakelvorgangs dosiert (Figur 4b u. c), anschließend von dem Tampon übernommen (Figur 4d u. e) und auf den zu bedruckenden Gegenstand übertragen (Figur 4f).

Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß die übertragenen Wirkstoffmengen von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängen. In erster Linie werden sie bestimmt durch die Ätztiefe der Druckform, aber auch z.B. durch die Viskosität und Kohäsion des Dosiermediums, der Adhäsion des Dosiermediums zu dem Plattenmaterial und der Härte und Oberflächenbeschaffenheit der eingesetzten Tampons. Es ist deshalb u.U. schwierig, diese Faktoren so aufeinander abzustimmen, daß das gewünschte Dosiergewicht erreicht und über längere Fertigungszeiten eingehalten wird. Speziell bei größeren Flächen und bei von einer kreisförmigen Geometrie abweichenden Druckbildern ist es sehr schwierig, eine gleichmäßige Verteilung des Dosiermediums in der Fläche zu erreichen. Die gleichmäßige Verteilung des Dosiermediums in der Fläche ist jedoch bei der Herstellung von transdermalen oder dermalen therapeutischen Systemen von besonderer, ausschlaggebender Bedeutung.

So bewirkt eine ungleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs in der Fläche im Falle des dermalen Systems eine nicht am ganzen Applikationsort gleich intensive Wirkung, und im Falle eines transdermalen Systems kann die systemisch verfügbare Wirkstoffmenge auch von der Wirkstoffverteilung beeinflusst werden.

**ERSATZBLATT**

- 7 -

Oft beeinflusst die Konzentration des flüssigen oder halbflüssigen Dosiermediums in der Arzneiform auch deren physikalische Eigenschaften. Bei dermalen oder transdermalen Systemen, die in den allermeisten Fällen auf ihrer gesamten Kontaktfläche zur Haut selbstklebend sind, ist davon vor allem die Klebkraft und Kohäsion betroffen. So können Areale mit zu hoher Konzentration zu weich und dadurch zu aggressiv klebend werden, während Areale mit zu niedriger Konzentration möglicherweise zu schwach kleben, und deshalb der für die Funktion der Systeme wichtige intensive Kontakt zur Haut nicht mehr gewährleistet ist.

Es war deshalb Aufgabe dieser Erfindung, ein neues Verfahren zum präzisen flächigen Dosieren von flüssigen Zubereitungen speziell für die Herstellung von einzeldosierten Arzneiformen, insbesondere für die Herstellung von einzeldosierten Arzneiformen, insbesondere für die Herstellung von transdermalen und dermalen Systemen, zu entwickeln, das die Nachteile der oben beschriebenen Verfahren vermeidet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren entsprechend den im Kennzeichnungsteil von Anspruch 1 genannten Verfahrensschritten gelöst.

Das Prinzip der Erfindung ist in den Figuren 5a - 5b sowie in Fig. 6 verdeutlicht.

Zunächst wird wie in Figur 4a - 4c die Vertiefung mit dem Dosiermedium befüllt und anschließend abgerakelt.

Im Unterschied zum beschriebenen Stand der Technik wird dann allerdings das zu bedruckende Substrat als bahnförmiges Material über die Vertiefung geführt (Figur 5 a).

Dies ist möglich, wenn das Reservoir für das Dosiermedium in seiner Position fixiert und die Platte mit der Vertiefung der sich bewegende Teil beim Füllvorgang ist.

Über eine mechanische Vorrichtung wird nun das bahnförmige Substratband in die gefüllte Vertiefung gedrückt und nimmt

**ERSATZELATT**

das Dosiermedium auf (Figur 5 b). Die Bahnspannung sorgt dann dafür, daß sich das Band wieder aus der Vertiefung löst.

Für die mechanische Vorrichtung, die das Material in die befüllte Vertiefung drückt, sind eine Vielzahl von Möglichkeiten denkbar.

So kann sie z.B. ein weiches Tampon sein, das eine Auf- und Abbewegung durchführt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, eine dehbare Membran - etwa wie bei einer Trommel - als Abschluß auf einen Hohlkörper zu setzen, und diesen Hohlkörper im Produktionstakt mit Überdruck zu beaufschlagen. Die sich wölbende Membran drückt dabei das Substrat in die Vertiefung.

Da es sich bei diesem Verfahren im Grunde um eine vom Prinzip her sehr genaue Volumendosierung handelt, und der Transfer mittels des Tampons entfällt, erhält man gegenüber bekannten Verfahren, z.B. nach der DE-OS 37 27 232, einen großen Zugewinn an Genauigkeit und Zuverlässigkeit. Da das Substrat im Gegensatz zu einem Tampon über aufsaugende Eigenschaften verfügen kann, ist auch die maximal zu übertragende Menge an Dosiermedium wesentlich größer.

Das Zudosieren von problematischen Inhaltsstoffe im Sinne der Erfindung ist einfach, wenn diese Inhaltsstoffen selbst bei Raumtemperaturen flüssig sind. In anderen Fällen gelingt es oft, Lösemittel zu finden, die in dem fertigen System ohne Schaden für den Anwender verbleiben können, oder es ist möglich, das Dosiermedium zu schmelzen.

Da gerade die Penetrationsbeschleuniger in vielen Fällen Flüssigkeiten darstellen, ist es oft möglich, den Wirkstoff in diesen Penetrationsbeschleunigern zu lösen und zusammen mit diesen zu dosieren.

Für das Verfahren müssen die Dosiermedien eine gewisse Mindestviskosität aufweisen. Dabei können viskositätserhöhende Zusätze wie z.B. Aerosile oder Polymere hilfreich sein, die

**ERSATZBLATT**

ntweder natürlichen Ursprungs wie z.B. Gelatine, Stärkederivate oder synthetischen Ursprungs wie z.B. Polyacrylsäurederivate sein können.

Ein System des in Figur 3 gezeigten beispielhaften Aufbaus wird im Sinne der Erfindung analog des in Figur 6 gezeigten Produktionsschemas sowie entsprechend dem Verfahrensanspruch 14 hergestellt.

In Position I des Schemas befindet sich eine Vorratsrolle der sich auf der Schutzfolie befindlichen selbstklebenden Matrixschicht 4, die nach Applikation Kontakt mit der Haut hat und mit einer wieder entfernbaren Folie abgedeckt ist. Diese Folie wird entfernt und in Position II auf eine Rolle gewickelt. In Position III befindet sich eine Vorratsrolle für das Substrat 5.

Position IV stellt die Dosierstation für die flüssige Zubereitung dar. In Position VI ist eine Vorratsrolle für die selbstklebende Matrixschicht 6, die sich zwischen der Rückschicht und einer wiederentfernbaren Folie befindet.

Die wiederentfernbare Folie wird in Position V von einer Aufwicklung aufgenommen.

In Position VII wird das bedruckte Substrat zwischen die beiden Matrixschichten laminiert (siehe auch Figur 2).

Durch sich anschließende Stanzvorgänge werden die einzelnen Pflaster bzw. transdermale oder dermale Systeme gewonnen.

Die zudosierten Inhaltsstoffe diffundieren nun in Übereinstimmung mit den Fick'schen Diffusionsgesetzen in die Matrixschichten. Dieser Vorgang ist normalerweise schon nach wenigen Tagen abgeschlossen.

In einer Abwandlung des Verfahrens wird schon vor der Dosierstation die Rückschicht mit Matrixschicht 6 mit dem Substrat 5 laminiert und dementsprechend in Position VII nur noch die sich auf der Schutzfolie befindliche Matrixschicht 4 zukaschiert.

ERSATZBLATT

Andere Abwandlungen des Verfahrens sind denkbar und liegen im Rahmen dieser Erfindung.

Das Verfahren führt zu einer sehr gleichmäßigen Verteilung der zudosierten Inhaltsstoffe in den Systemen. Die erreichbare Genauigkeit und Reproduzierbarkeit sind so gut, daß die nach diesem Verfahren hergestellten Arzneiformen die gemäß den Pharmacopöen an Arzneimittel zu stellenden Forderungen erfüllen.

Dem erfindungsgemäßen Verfahren sind dabei Pflaster zugänglich, deren Maximalausdehnung in einer Richtung bis zu 15 cm betragen kann. Ein quadratisches Pflaster kann deshalb bis zu 225 cm<sup>2</sup> groß sein.

Bei derart großen Formaten wird dann allerdings vorteilhaft die zu befüllende Vertiefung in kleinere Einzelareale aufgeteilt, die durch schmale Stege voneinander getrennt sind. Diese Stege können, wenn erforderlich sehr schmal, d.h. ca. 0,2 mm breit, ausgeführt werden und ihr Anteil an der Gesamtfläche ist damit sehr klein.

Handelt es sich bei den zudosierten Inhaltsstoffen um sehr flüchtige Substanzen, werden die einzelnen Pflaster mit Vorteil on-line direkt verpackt. Als bevorzugtes Verpackungsmaterial dienen Vierrandsiegelbeutel. Als nahezu immer geeignet erwiesen sich dabei Vierrandsiegelbeutel, deren innerste Schicht aus Polymeren auf Basis von Acrylnitril besteht, als besonders geeignet soll hier das Polymerisat Barex® (BP Chemicals) genannt werden.

Bei Verwendung einer on-line Verpackung ist es auch möglich, problematische Inhaltsstoffe im Sinne der Erfindung in einschichtige Matrixsysteme einzuarbeiten. Voraussetzung ist allerdings, daß die Rückschicht des fertigen Pflasters für das Dosiermedium durchlässig ist und die zu dosierenden Substanzen eine gewisse Flüchtigkeit besitzen.

**ERSATZBLATT**

Materialien für eine durchlässige Rückschicht sind z.B. textile Materialien, Folien aus Polyurethan oder Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren. Das Dosiermedium wird bei solchen Systemen auf die Rückschicht bzw. das Trägergewebe des schon ausgestanzten Pflasters dosiert und dann die Pflaster sofort im Primärpackmittel verpackt.

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung solcher einschichtigen Systeme ist es, die problematischen Inhaltsstoffe auf ein gesondertes saugfähiges flächiges Material zu dosieren und dieses zusammen mit dem Pflaster, idealerweise in Kontakt mit dessen durchlässiger Rückschicht, zu verpacken. In dem undurchlässigen Primärpackstoff (Vierrandsiegelbeutel) diffundiert sodann das Dosiermedium in die selbstklebende Matrix des Pflasters.

Systeme mit einer durchlässigen Rückschicht geben nach dem Entfernen aus dem Primärpackmittel ihre flüchtigen Inhaltsstoffe auch an die Umgebungsluft ab. Während dies für eine Arzneiform nachteilig sein kann, kann man diesen Effekt mit Vorteil für die Herstellung von Vorrichtungen nutzen, die Duftstoffe, Insektizide oder Insektenrepellent abgeben. Wenn eine solche Vorrichtung auf die Haut geklebt werden soll, kann man der Resorption dieser Mittel durch die Haut vorbeugen, indem man in die Vorrichtung eine undurchlässige Folie integriert.

Der Herstellvorgang solcher Vorrichtungen ist ansonsten der oben detailliert beschriebenen Herstellung von dermalen oder transdermalen Systemen - zumindest was die im Sinne dieser Erfindung relevanten Fertigungsschritte angeht - identisch.

Beispiel:

Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems mit Eucalyptol als Penetrationsbeschleuniger gemäß Aufbau Fig. 3 und Produktionsschema Fig. 6.

**ERSATZBLATT**

- 12 -

Die selbstklebende Matrixschicht 1 hat ein Flächengewicht von 25 g/m<sup>2</sup> und ist mit einer abhäsiv ausgerüsteten (sili-konisierten) Polyethylenfolie als Zwischenabdeckung geschützt.

Die Rückschicht besteht aus einer 12 µm dicken Polyesterfolie.

Die ebenfalls selbstklebende Matrixschicht 2 hat ein Flächengewicht von 100 g/m<sup>2</sup> und befindet sich auf einer 100 µm dicken, abhäsiv ausgerüsteten Polyesterfolie. Sie ist ebenfalls mit einer abhäsiv ausgerüsteten Polyethylenfolie als Zwischenabdeckung geschützt.

Beide Matrixschichten enthalten schon den Wirkstoff, sodaß lediglich der Penetrationsbeschleuniger Eucalyptol zudosiert werden muß.

Eucalyptol ist eine sehr flüchtige und dünnflüssige Substanz. Durch den Zusatz von 3 % Ethylcellulose wird die Viskosität auf ca. 3 Pas's gesteigert und kann so im Sinne der Erfindung eingesetzt werden.

Das zu bedruckende Substrat besteht aus einem Langfaserpapier und hat ein Flächengewicht von 30 g/m<sup>2</sup>.

Das Pflaster hat eine Größe von 32 cm<sup>2</sup> (4 x 8 cm) und ist rechteckig mit abgerundeten Ecken.

Die Vertiefung in der Dosierplatte hat eine Tiefe von 140 µm und ist in seinen Dimensionen jeweils 1 mm größer als das Pflaster.

Wie im Text beschrieben, wird von beiden Matrixschichten die Schutzfolie aus Polyethylen entfernt, das Langfaserpapier bedruckt und zwischen beide Matrixschichten laminiert. Anschließend wird das einzelne Pflaster aus dem bandförmigen Laminat gestanzt und on-line verpackt.

**ERSATZBLATT**



Die zudosierte Menge an Eucalyptol betrug 140 µg/Pflaster oder 4,3 mg/ cm<sup>2</sup> und die Standardabweichung ( n = 10 ) lag bei 2,6 %.

ERSATZBLATT

- 14 -

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer flächigen Darreichungsform mit einem dosierbaren Anteil an Arzneistoffen oder einer flächigen Vorrichtung zur dosierbaren Abgabe von flüchtigen Stoffen wie Duftstoffen an die Umgebungsluft unter Verwendung leicht flüchtiger oder thermolabiler Dosiermedien in flüssigem oder halbfestem Zustand als Inhaltsstoffe der Darreichungsform oder der Vorrichtung mittels drucktechnischer Verfahren, wobei eine fließfähige Zubereitung der Inhaltsstoffe in wenigstens eine volumetrisch definierte Vertiefung einer flachen Klischeeplatte in dosierter Menge hineingerakelt wird, dadurch gekennzeichnet, daß ein mit den Inhaltsstoffen bzw. Dosiermedien zu befrachtendes Substrat als bahnförmiges Material unter Bahnspannung schrittweise über die Vertiefung der Klischeeplatte geführt und mittels einer mechanischen Druckvorrichtung in die befüllte Vertiefung gedrückt wird, wobei das Substrat den Inhaltsstoff aus der Klischeeplatte in dosierter Menge aufnimmt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Inhaltsstoffen bedruckte Substrat als Bestandteil der Darreichungsform dieser hinzugefügt, beispielsweise auflaminiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Inhaltsstoffen bedruckte Substrat mit der Darreichungsform so in Kontakt gebracht wird, daß es die Inhaltsstoffe durch Diffusion an die Darreichungsform bzw. an die Vorrichtung abgibt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform ein dermal zu applizierendes System ist.

ERSATZELATT

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform ein oral applizierbares System ist.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das dermal applizierbare System ein transdermales therapeutisches System ist.
7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das dermal applizierbare System ein topisch wirkendes therapeutisches System ist.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosiermedium wirkstoffhaltig ist.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosiermedium wirkstofffrei ist und lediglich Hilfsstoffe enthält.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosiermedium einen sogenannten Penetrationsbeschleuniger enthält.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Wirkstoff(e) in einem oder einer Mischung von mehreren Penetrationsbeschleunigern gelöst oder suspendiert sind.
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosiermedium einen Duftstoff enthält.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosiermedium ein Insektizid oder ein Insekten Repellent enthält.
14. Verfahren zur kontinuierlichen, insbesondere vollautomatischen Herstellung der Darreichungsform bzw. Vorrichtung

**ERSATZBLATT**

nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte:

- I- von einer auf eine Schutzfolie (1) aufgebrachten selbstklebenden ersten Matrixschicht (4), die nach Applikation der Darreichungsform Kontakt mit der Haut hat, wird eine abhäisiv ausgerüstete Zwischenabdeckung abgezogen
- II- und die Zwischenabdeckung auf eine Rolle gewickelt;
- III- Von einer Vorratsrolle wird Substrat (5) in Bahnform abgewickelt und schrittweise unter Bahnspannung über eine Dosierstation geführt und
- IV- darin taktweise in Abständen auf die mit Dosiermedium gefüllte Vertiefung der Klischeeplatte gedrückt und mit Inhaltsstoffen in dosierbarer Menge bedruckt;
- V- von einer auf eine abhäisiv ausgerüstete Schutzfolie aufgebrachten selbstklebenden zweiten Matrixschicht (6) wird die Schutzfolie abgezogen und
- VI- auf eine Rolle gewickelt;
- VII- das bedruckte Substrat (5) wird zwischen die beiden Matrixschichten (4) bzw. (6) laminiert
- VIII- durch einen nachfolgenden Stanzvorgang wird die wirkstoffhaltige Darreichungsform von umgebenden wirkstofffreien Abfallteilen getrennt und
- IX- der wirkstofffreie Abfall auf eine Abfallrolle aufgewickelt
- X- mit einem Querschneider werden die Darreichungsformen bzw. Vorrichtung vereinzelt und

ERSATZBLATT

- 17 -

- XI- in einer Verpackungsstation zunächst von Verpackungsmaterialstreifen abgedeckt, sodann
- XII- durch Heißsiegelung ringsum versiegelt, und schließlich
- XIII- durch Querschneiden in einzelne dicht versiegelte Einheiten getrennt.

**ERSATZBLATT**

Fig. 1

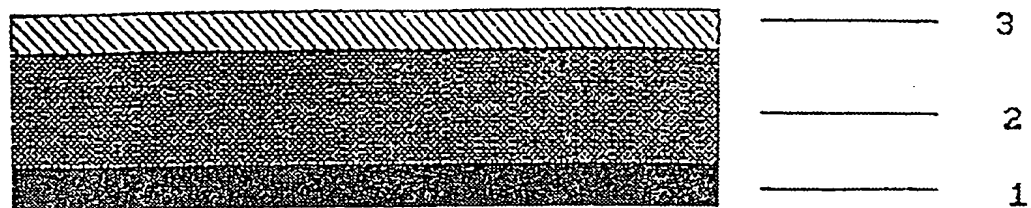
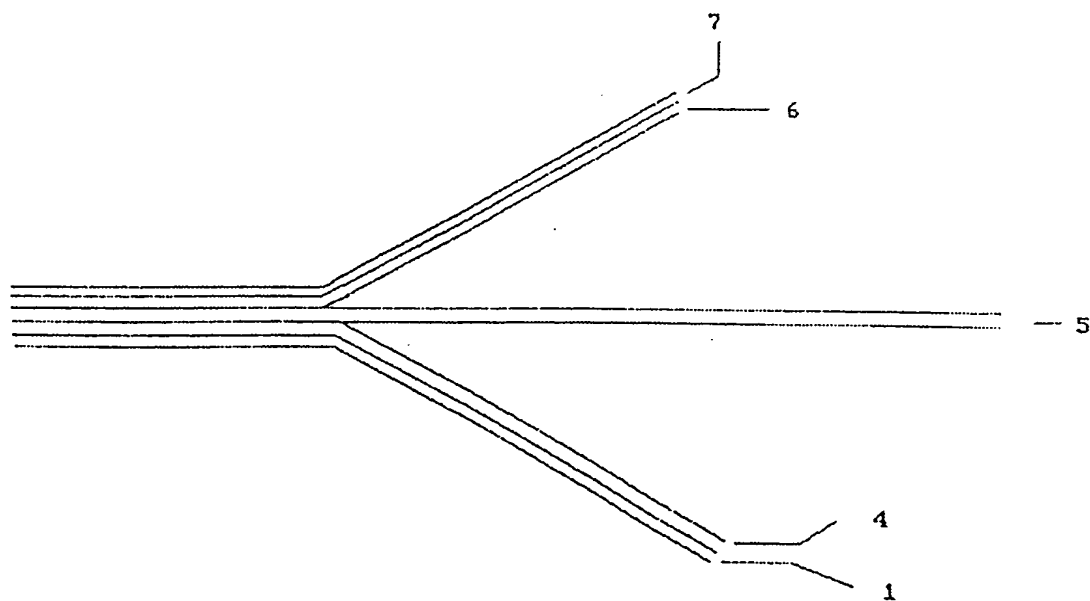
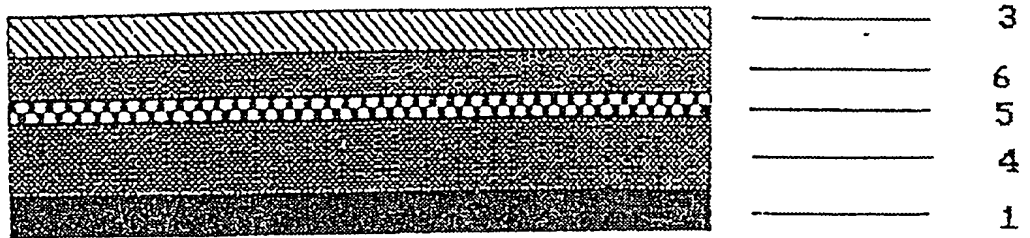


Fig. 2



ERSATZBLATT

Fig. 3



- 1 = entfernbare Schutzfolie
- 3 = Rückschicht
- 4 = selbstklebende Matrixschicht
- 5 = Substrat
- 6 = selbstklebende Matrixschicht

**ERSATZBLATT**

## Reservoir für Dosiermedium

Fig. 4 a

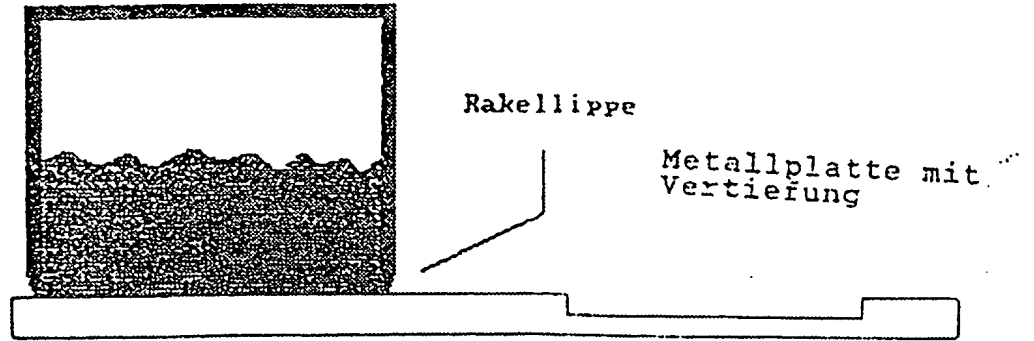


Fig. 4 b Befüllen der Vertiefung

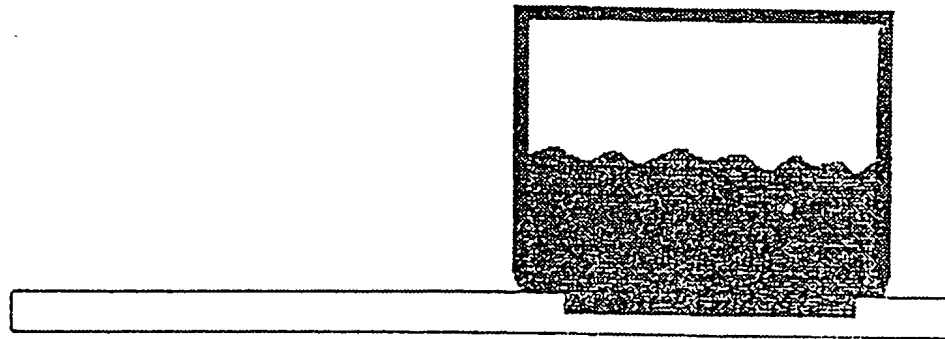
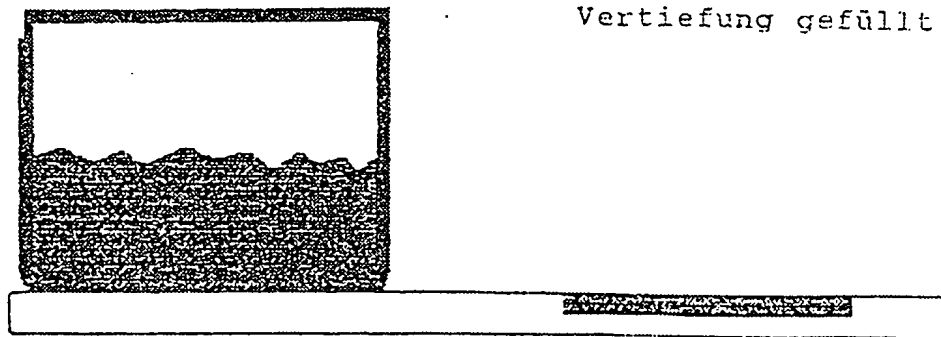


Fig. 4 c

**ERSATZBLATT**



4/6 Tampon

Fig. 4 d

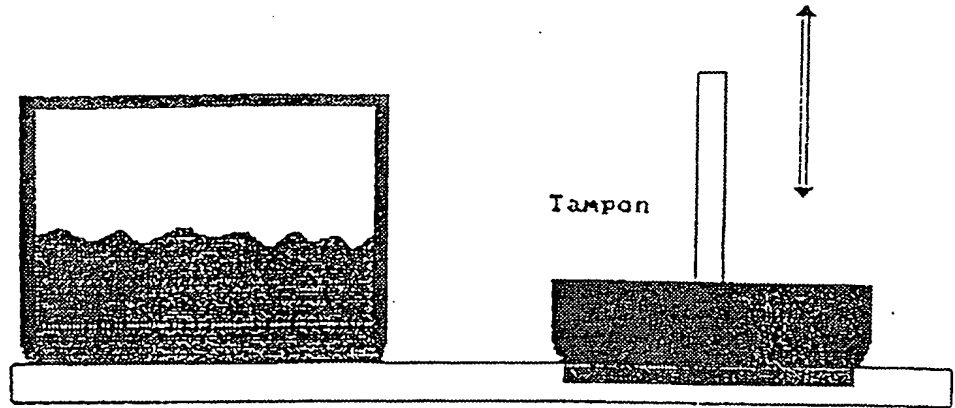
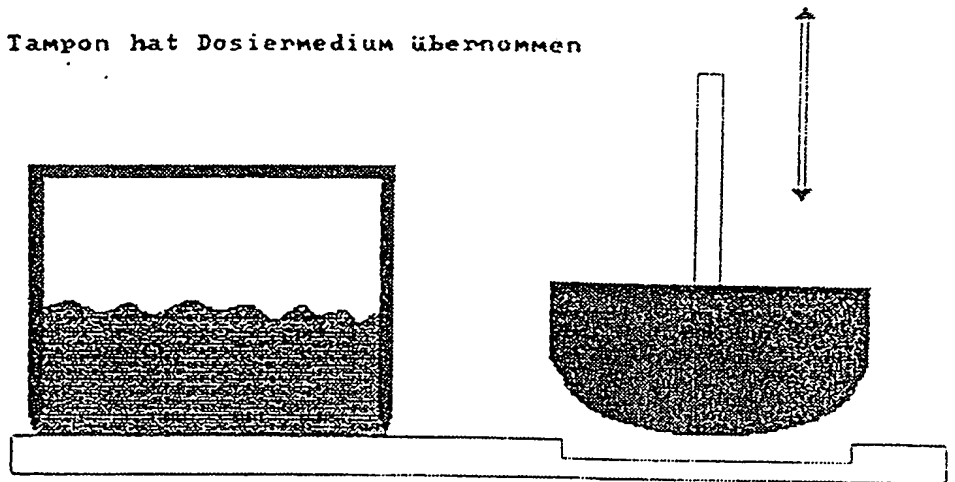


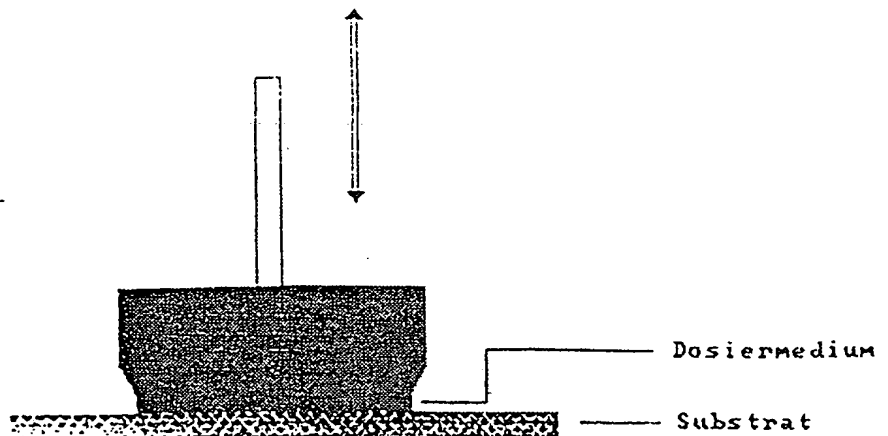
Fig. 4 e

Tampon hat Dosiermedium übernommen



Übertragung des Dosiermediums  
auf das Substrat

Fig. 4 f



**ERSATZBLATT**

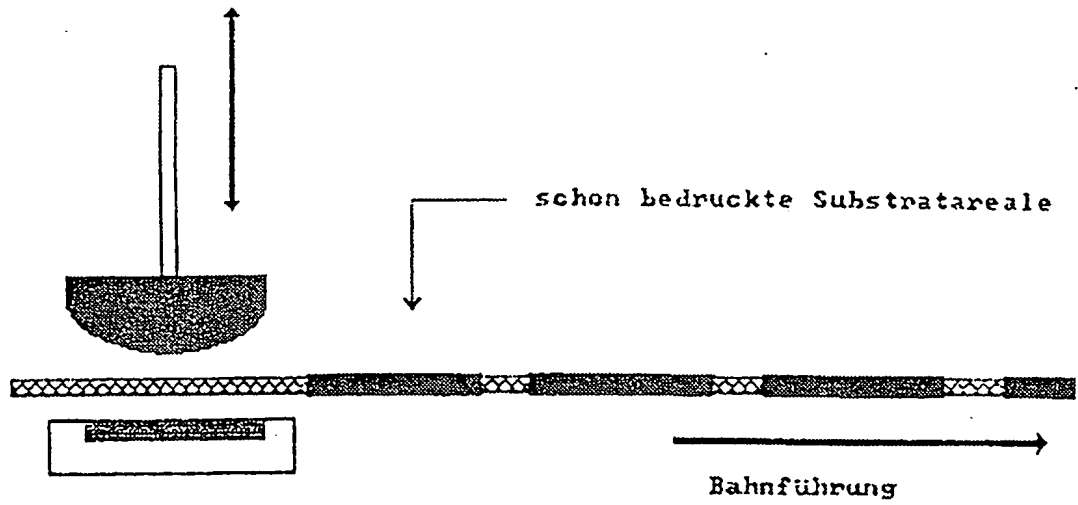


Fig. 5 b

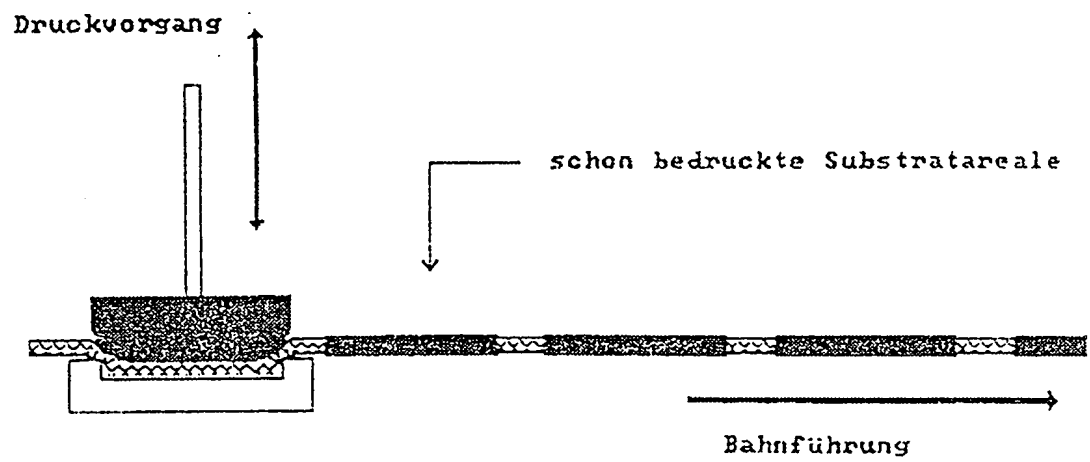
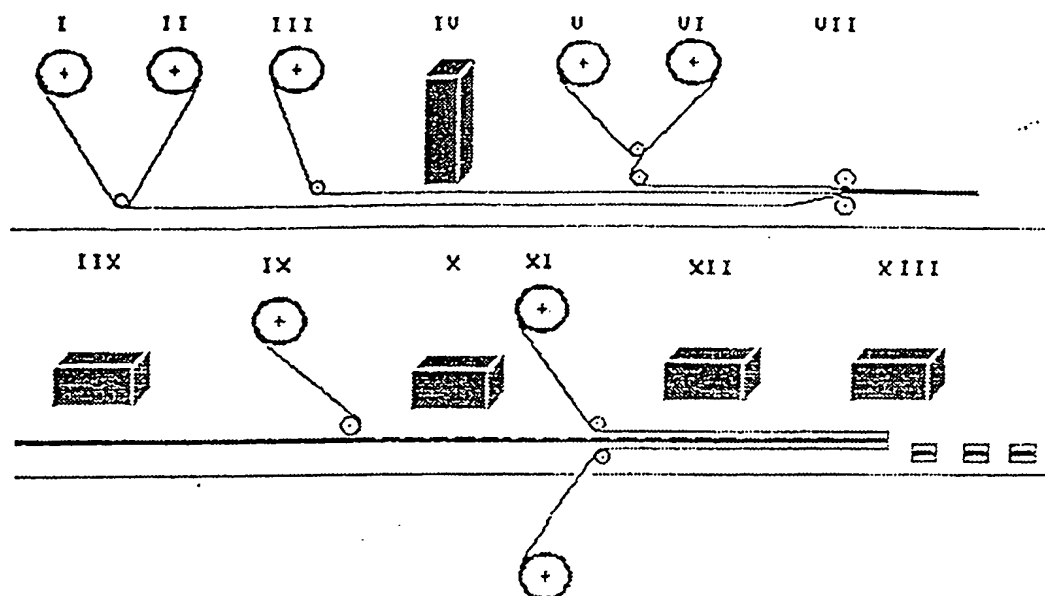
**ERSATZBLATT**

Fig. 6

6/6



- I Vorratsrolle für Matrixschicht 4, Hautkontaktschicht  
( auf Schutzfolie, abgedeckt mit einer Zwischenabdeckung  
( abhäsiv ausgerüstete Polyethylenfolie )
- II Aufwickelrolle für Zwischenabdeckung
- III Vorratsrolle für Substrat
- IV Dosiereinheit
- V Aufwickelrolle für Zwischenabdeckung
- VI Vorratsrolle für Matrixschicht 5, Verankerungsschicht  
( auf Rückschicht, abgedeckt mit Zwischenabdeckung  
( abhäsiv ausgerüstete Polyethylenfolie )
- VII Laminierungseinheit
- IIIX Stanzeinheit
- IX Aufnahmerolle für nicht zum Pflaster gehörende Bereiche
- X Querschneider
- XI Vorratsrollen für Primärpackmaterial
- XII Heißsiegereinheit
- XIII Querschneider

ERSATZBLATT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 303 025 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 15 February 1989 see the whole document & DE,A,37 27 232 cited in the application ---	1-14
A	EP,A,0 215 225 (CELAMERCK GMBH & CO KG) 25 March 1987 see the whole document & DE,A,35 31 795 cited in the application ---	1-14
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 342 (C-0966)24 July 1992 & JP,A,04 100 981 (KOREHOO KK) 2 April 1992 see abstract ---	1-14

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 1993

Date of mailing of the international search report

30. 11. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

BENZ, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

EP 93/02168

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,14 61 280 (ZIMMERMANN & CO) 27 February 1969 see page 6, line 7 - line 39 see figures 13,14 -----	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 93/02168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0303025	15-02-89	DE-A- 3727232	23-02-89
		AU-A- 1935788	09-03-89
		DE-A- 3875026	05-11-92
		WO-A- 8901328	23-02-89
		JP-T- 2500193	25-01-90
		US-A- 5110599	05-05-92
-----			
DE-A-3727232	23-02-89	AU-A- 1935788	09-03-89
		DE-A- 3875026	05-11-92
		WO-A- 8901328	23-02-89
		EP-A, B 0303025	15-02-89
		JP-T- 2500193	25-01-90
		US-A- 5110599	05-05-92
-----			
EP-A-0215225	25-03-87	DE-A- 3531795	12-03-87
		US-A- 4796381	10-01-89
-----			
DE-A-3531795	12-03-87	EP-A- 0215225	25-03-87
		US-A- 4796381	10-01-89
-----			
DE-A-1461280	27-02-69	NONE	
-----			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

P 93/02168

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 5 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 303 025 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 15. Februar 1989 siehe das ganze Dokument & DE,A,37 27 232 in der Anmeldung erwähnt ---	1-14
A	EP,A,0 215 225 (CELAMERCK GMBH & CO KG) 25. März 1987 siehe das ganze Dokument & DE,A,35 31 795 in der Anmeldung erwähnt ---	1-14
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 342 (C-0966)24. Juli 1992 & JP,A,04 100 981 (KOREHOO KK) 2. April 1992 siehe Zusammenfassung ---	1-14
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp; Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30. 11. 93

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

BENZ, K

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,14 61 280 (ZIMMERMANN & CO) 27. Februar 1969 siehe Seite 6, Zeile 7 - Zeile 39 siehe Abbildungen 13,14 -----	1-14



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

EP 93/02168

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0303025	15-02-89	DE-A- 3727232	23-02-89
		AU-A- 1935788	09-03-89
		DE-A- 3875026	05-11-92
		WO-A- 8901328	23-02-89
		JP-T- 2500193	25-01-90
		US-A- 5110599	05-05-92
-----			
DE-A-3727232	23-02-89	AU-A- 1935788	09-03-89
		DE-A- 3875026	05-11-92
		WO-A- 8901328	23-02-89
		EP-A, B 0303025	15-02-89
		JP-T- 2500193	25-01-90
		US-A- 5110599	05-05-92
-----			
EP-A-0215225	25-03-87	DE-A- 3531795	12-03-87
		US-A- 4796381	10-01-89
-----			
DE-A-3531795	12-03-87	EP-A- 0215225	25-03-87
		US-A- 4796381	10-01-89
-----			
DE-A-1461280	27-02-69	KEINE	
-----			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**